UNIVERSITÉ DE PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1971 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplome d'état)

PAR

Charles Zémor

Né le 28 mai 1926 à Casablanca (Maroc)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

Contribution à l'étude d'une nouvelle association vaccinale DT rubéole. Enquête sur 43 cas.

Président: R. MANDE, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE - SALPETRIERE

Année 1971 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'état)

par

Charles ZEMOR

Né le 28 mai 1926 à Casablanca (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 1971

Contribution à l'étude d'une nouvelle association vaccinale DT rubéole. Enquête sur 43 cas.

Président : R. MANDE, Professeur

A ma femme,

pour son inlassable soutien

à mes parents

à mes beaux-parents

à mes enfants

à notre fidèle Simone

à mes proches et à mes amis

à tous ceux qui m'ont aidé et encouragé.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon maître et président de thèse

Monsieur le Professeur Raymond MANDE
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Professeur de clinique à la Faculté de Médecine

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse et me guider de ses conseils.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550410_0028

A mon maître

Monsieur le Professeur Fred SIGUIER

Qui a dirigé mes premiers pas en médecine,

comme ceux de tant d'autres,

en témoignage de fidèle reconnaissance

et en hommage à son immense dévouement.

Au Docteur TRIAU

En témoignage d'amicale reconnaissance pour m'avoir inspiré le sujet de cette thèse, et pour l'abondante documentation qu'il a bien voulu me communiquer.

Au Docteur AJJAN

Qui m'a guidé pas à pas dans l'accomplissement de cette étude, à laquelle il a largement contribué
Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon fidèle dévouement.

Aux chercheurs de l'Institut Mérieux,
le Docteur NICOLAS et le Docteur VALETTE,
Qui ont effectué les dosages,

Avec mes plus vifs remerciements.

A mes maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur J. PATEL, in mémoriam
Monsieur le Docteur M. LEPOIVRE
Monsieur le Professeur B. KREIS
Monsieur le Professeur M. DAVID
Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE
Monsieur le Docteur P. CORONE
Monsieur le Professeur Agrégé P. CANLORBE
Monsieur le Professeur Agrégé J. CAYLA

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE NOUVELLE ASSOCIATION VACCINALE DT RUBEOLE. ENQUETE SUR 43 CAS.

-:-:-:-:-:-:-:-

P L A N

-:-:-

Introduction

Rubéole - état actuel de la vaccination

Diphtérie - état actuel de la vaccination

Tétanos - état actuel de la vaccination

Méthodes d'étude

Résultats

Discussion

Conclusions

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-

La présente étude porte sur les essais cliniques d'une nouvelle association vaccinale triple DT Rubéole étudiée par l'Institut Mérieux. Elle est fondée sur l'observation de 43 cas où cette vaccination a été pratiquée chez des enfants âgés de 10 à 16 ans pour la plupart.

Le médecin qui a été le témoin , et qui ne l'a pas été, de la terreur panique que provoque dans l'entourage d'une femme enceinte la suspicion d'une rubéole ou d'un contact avec un rubéoleux, ne peut que se féliciter de pouvoir, depuis septembre 1970, disposer d'une vaccination efficace contre cette maladie.

En outre, l'accueil généralement favorable de la grande presse devant cette nouvelle possibilité de vaccination donne à la médecine préventive un appui supplémentaire dont on ne peut également que se féliciter. Si en effet, la langue française dispose du dicton "mieux vaut prévenir que guérir", l'attitude d'une grande partie de l'opinion vis-à-vis des découvertes en matière de vaccination n'a que trop souvent contredit cette expression du bon sens populaire. Etat de fait d'autant plus grave que dans bien des cas, l'alternative n'est pas prévenir ou guérir, mais bien plutôt, et l'on nous pardonnera l'ellipse, prévenir ou mourir.

C'est en effet encore le cas plus d'une fois sur deux pour le tétanos et de temps à autre pour la diphtérie, bien qu'on ait tendance à la classer dans les maladies historiques.

Dans les cas qui font l'objet de la présente étude, les cliniciens étaient donc fondés à associer la vaccination contre la rubéole à des injections de rappel contre la diphtérie et le tétanos qui, si elles sont vivement recommandées par les pouvoirs publics, ne sont néanmoins pas à proprement parler obligatoires.

La médecine a ainsi tiré parti d'un mouvement d'opinion favorable pour répandre plus largement des rappels de vaccination contre des maladies que le public tend à oublier parce qu'elles ne se voient plus guère, mais qui n'en sont pas moins redoutables.

Enfin, multiplier les vaccinations présente un autre avantage et non des moindres, qui est de contribuer à développer cette immunité collective dont parlait le Pr Mande dans son exposé radiotélévisé du 16 novembre 1967 et que les Anglais appellent d'un terme bien évocateur "herd immunity", l'immunité de troupeau ; cette immunité qui, en rendant la vie difficile aux germes responsables, protège indirectement ceux qui ne peuvent pas s'immuniser.

Nous présenterons donc, après une brève revue de l'état actuel des vaccinations en matière de rubéole, de diphtérie et de tétanos, les méthodes d'étude du triple vaccin, les résultats obtenus, une discussion et les conclusions que l'on peut en tirer.

CALENDRIER DES VACCINATIONS

Publication intégrale du tableau accompagnant la circulaire n° 71 du ministère de la Santé publique et de la Population du 2 décembre 1965.

PREMIERE ET DEUXIEME ANNES

Premiers jours	Vaccination par B.C.G.	
	Vaccination :	
3e mois.....	(antidiphtérique	Variante A
4e mois.....	-soit (antitétanique (1).	Variante A
5e mois.....	(anticoquelucheuse	Variante A
	-soit anticoquelucheuse seule	Variante B
6e mois.....	Vaccination antivariolique	
	Vaccination :	
	-soit antipoliomyélitique seule	Variante A
7e mois.....	(antidiphtérique	Variante B
8e mois.....	-soit (antitétanique (2)	Variante B
9e mois.....	(antipoliomyélitique	Variante B
10e,12e mois..	Vaccination par le B.C.G. si l'enfant ne l'a pas eu à la naissance.	
	Un an après primo-vaccinat.	
	Rappel de vaccination :	
	(antidiphtérique	Variante A
Entre 15 et	-soit (antitétanique (1)	Variante A
18 mois	(anticoquelucheuse	Variante A
	-soit anticoquelucheuse seule	Variante B
	-soit antipoliomyélitique seule	Variante A
	(antidiphtérique	Variante B
Entre 18 mois	-soit (antitétanique	Variante B
et 2 ans	(antipoliomyélitique	Variante B

(1) Le vaccin antipoliomyélitique peut être injecté dans la même séance, en un autre point du corps, ou en utilisant un vaccin quadruple. Il peut également être administré par voie orale au cours de la même séance.

(2) Le vaccin anticoquelucheux, s'il n'a pas été administré à trois, quatre et cinq mois, peut être injecté dans la même séance, en un autre point du corps ou en utilisant un vaccin quadruple.

TROISIEME A VINGTIEME ANNEE

2 ans.....	B.C.G. si l'enfant ne l'a pas eu à la naissance
A partir de 2 ans.....	Vaccination T.A.B. si l'enfant vit dans une région où la maladie sévit à l'état endémique
6 ans.....	B.C.G. obligatoire Rappel de vaccinations : - antidiphtérique ; - antitétanique (1) ; - antipoliomyélitique.
10 ans.....	Revaccination antivariolique
11 ans.....	Rappel de vaccinations : - antidiphtérique ; - antitétanique ; - antipol omyélitique.
16 ans.....	Rappel de vaccinations : - antitétanique ; - antipoliomyélitique.
Entre 6 et 20 ans.....	Rappel de B.C.G. si la réaction tuberculinique est négative
20 ans.....	Revaccination antivarioloique

(1) Il est parfatement loisible, lors de cette deuxième injection de rappel de vaccin triple, de procéder à une injection de rappel du vaccin anticoquelucheux en un autre point du corps, ou de remplacer ces deux injections par une seule injection d'un vaccin quadruple.

R U B E O L E

-:-:-:-

La rubéole, maladie bénigne par excellence chez l'enfant ou l'adulte, n'est en fait redoutable que dans la mesure où elle est congénitale, c'est-à-dire transmise au foetus par la mère.

Depuis Gregg, qui en 1941 mettait en évidence l'existence de la cataracte rubéoleuse, de nombreuses malformations oculaires, cardiaques, auditives et autres étaient régulièrement signalées par divers auteurs et leur rapport avec la foetopathie démontré. En 1964, la grance épidémie des Etats-Unis, qui atteignait près de deux millions de personnes, fit quelque 30.000 victimes de malformations chez les nouveaux nés et causa 50.000 avortements et morts à la naissance, montrant ainsi que le péril était loin d'être négligeable.

La fréquence des malformations congénitales graves a été estimée, sur un grand nombre de séries étudiées par Dudgeon en 1967, à des chiffres variant de 10 % à 30 %. Si l'on compte les lésions de tous ordres, notamment celles qui sont détectées tardivement, et la mortinatalité, le risque total d'atteinte foetale est d'environ 30 à 40 % pour les 16 premieres semaines de la grossesse, mais de près de 80 % pendant les quatre premières semaines. Au cours du second mois, le chiffre tombe à 30-40 % puis à 20 % et 10 % pour les troisième et quatrième mois. M. Lamy et M. Seror, dans une étude de 1965 en France avaient trouvé des taux encore plus élevés : 95 % au cours des sept premières semaines.

Le tableau suivant montre que si le pourcentage des sujets de sexe féminin de 16 à 40 ans (y compris les femmes enceintes) dépourvus d'anticorps n'est pas considérable en France, il n'est pas non plus négligeable.

PAYS	% séro -	PAYS	% séro -
Etats-Unis	19 - 32	Israel	25
Honolulu	58	Suède	15
Hawaï	44	Suisse	20
Japon	15 - 44	France	7
Sud Vietnam	7	Gde Bretagne	5 - 20
Nlle Guinée	11 - 30	Canada	20

Une étude française de M. Henry et R. Sohier portant sur 201 sujets testés, a montré la présence de taux d'anticorps supérieurs ou égaux à 8 dans les pourcentages suivants :

6 à 8 ans	51 %
10 à 12 ans	61 %
17 à 22 ans	80 %
23 à 29 ans	86 %
30 à 35 ans	75 %

soit pour le groupe de 17 à 35 ans, un pourcentage de séronégativité variant de 14 à 25 %, résultat nettement plus inquiétant que l'étude rapportée par Dudgeon.

Ce risque essentiellement foetal donne à la vaccination contre la rubéole un caractère très particulier et en fait inédit. Comme l'a souligné A. BOUE lors du Colloque franco-anglais du 18 mars 1971 au Centre international de l'enfance, le sujet qu'on veut protéger n'est pas celui qu'on vaccine. On veut protéger l'embryon, mais on ne peut évidemment pas le vacciner lui-même, et le pourrait-on, on ne possède

à l'heure actuelle aucune preuve de l'innocuité d'un tel vaccin sur cet embryon. Pour la première fois, nous avons affaire à une vaccination qui n'assure pas une protection directe du vacciné, mais une protection indirecte. Ce ne sont pas les sujets vaccinés qu'elle vise à protéger, mais la génération qui en sera issue. C'est le nëc plus ultra de la médecin préventive, puisqu'elle est destinée à protéger des individus avant même qu'ils n'existent.

LES VACCINS

En 1962, grâce aux efforts de Parkman, Weller et Neva en particulier, on a enfin réussi à isoler le virus de la rubéole par des séries de cultures de tissus. Le vaccin devenait donc théoriquement réalisable sur le plan biologique.

Les premiers efforts pour aboutir à un vaccin inactivé, ont toutefois été assez décevants : totalement inactivé, il n'était pas immunogène, et les préparations expérimentales qui permettaient d'obtenir une formation d'anticorps contenaient un résidu de virus vivant.

Ce problème de faible puissance et de réactions de sensibilisation, analogues à celles observées avec le vaccin antirougeoleux tué, ont amené les chercheurs à s'orienter vers la mise au point d'un vaccin vivant atténué. Les premières tentatives n'ont pas été couronnées de succès. On effectuait un nombre de passage faible ; le virus donnait des signes cliniques de rubéole, et le plus souvent on n'empêchait pas la contagion. Bref, on n'arrivait pas véritablement à atténuer le virus.

On a alors essayé de développer des virus de la rubéole dans différents systèmes de cultures cellulaires, en utilisant plusieurs sous-cultures dans l'espoir d'obtenir cette atténuation en même temps que des températures plus faibles d'incubation.

L'un des premiers vaccins de ce type a été préparé sur cellules de rein de singe vert africain (GMK ou Green Monkey Kidney) par Meyer et Parkman. Il est dénommé HPV 77 (High Passage Virus) parce qu'il a été obtenu après une série de 77 passages sur des cellules de rein de singe.

D'autres souches faisaient également l'objet de recherches. Ainsi la première, la souche Benoit, 11 fois atténuée sur cellules GMK, une fois sur embryon puis encore sur fibroblastes de canard. Ensuite, la souche Wistar RA 27/3 cultivée d'abord sur cellules rénales d'embryon humain puis sur fibroblastes diploïdes WI-38. Puis la souche Cendehill, isolée en Belgique en 1967, passée trois fois sur cellules GMK et ensuite sur des cellules rénales de lapin, atténuée 51 fois. Ensuite encore le HPV 77 dont la première souche a été adaptée sur cellules DE et sur cellules rénales de chien pour obtenir les virus HPV DE 5 et HPV DK 12.

Au cours de la mise au point de ces différents vaccins rubéoleux, on s'est aperçu que l'atténuation d'un virus poserait trois problèmes particuliers :

1) innocuité du substrat cellulaire qui entre dans la composition du vaccin,

2) viabilité et sécurité du virus atténué et de la souche elle-même,

3) efficacité.

En ce qui concerne les substrats, on s'est aperçu qu'il y a beaucoup de contaminations possibles dans les cellules. Dans celles de rein de singe par exemple, les plus connus sont le SV 40 et le plus récemment isolé est le virus de la maladie de Warbourg. On considère à présent que 50 % des cultures rénales de singe sont contaminées par ces différents agents, et l'on estime ces cellules à présent inacceptables comme substrat pour la production d'un vaccin rubéoleux vivant par voie parentérale.

Parmi les autres substrats, les cellules d'embryon de poulet, si souvent utilisées ailleurs, se sont révélées peu propices au développement du virus et à l'heure actuelle, on a abouti à quatre possibilités : embryon de canard, cellules rénales de chien, cellules rénales de lapin et cellules humaines diploïdes.

Le vaccin commercialisé en France est cultivé sur cellules diploïdes humaines.

Pour ce qui est de la sécurité de l'emploi, la première caractéristique souhaitable est qu'il n'y ait pas de dissémination de la souche vaccinale, et que d'autre part la femme enceinte ne puisse attraper le virus de sujets vaccinés dans son entourage.

De très nombreuses études de non-transmission ont été faites tant sur des collectivités de mères vaccinées et enfants non vaccinés (Tobin, Moniff, Cooper, Isaacson et d'autres) que sur des cas de femmes enceintes séro-négatives vivant en contact étroit avec des enfants vaccinés au cours d'une campagne d'immunisation portant sur 100.000 enfants environ (Scott et Byrne).

La deuxième caractéristique est que la vaccination n'entraîne pas de signes cliniques graves. C'est

le cas de la plupart des souches. On a certes signalé des poussées fébriles, quelques adénopathies, et même en particulier avec les vaccins cultivés sur cellules de rein de chien et avec le HPV 77 des manifestations arthralgiques parfois importantes mais toujours passagères.

La troisième caractéristique souhaitable en matière de sécurité de l'emploi enfin, est qu'il n'entraîne pas de lésions foetales, Sur ce point, des études extrêmement poussées chez l'animal n'ont pas encore permis de trouver un animal d'expérience se prêtant à la mise en évidence d'un éventuel effet tératogène, et les quelques observations faites chez la femme ne permettent pas de conclure. Il est par conséquent impossible, pour le moment, de vacciner les femmes enceintes.

Quant à l'efficacité du vaccin, on est d'accord d'une manière générale pour dire que les vaccins rubéoleux vivents sont efficaces, et font apparaître des anticorps chez un grand nombre de sujets susceptibles, mais les taux sont environ quatre fois plus faibles qu'à la suite d'une rubéole naturelle. On a pu démontrer toutefois que ce taux se maintient au moins pendant 4 à 5 ans après la vaccination, ce qui semble indiquer que l'immunité dure relativement longtemps.

Par ailleurs, selon les travaux de Horstman, il ne semble pas que la réinfection chez les vaccinés ou les immunisés, qui est tout à fait inapparente cliniquement, pose un problème de dissémination virale. Elle contribuerait plutôt en fait à entretenir l'immunité, et certaine comme Krugman pensent qu'elle pourrait être en fait parfois bénéfique.

Il existe, à l'heure actuelle, trois vaccins connus dans le monde, dont l'un est commercialisé en France. Ce sont des vaccins à virus vivant atténué où le virus est actif et se multiplie dans les cellules de l'organisme du sujet vacciné. Il y détermine une maladie bénigne ou même inapparente et cette maladie provoque l'apparition d'une immunité, comme le fait la maladie naturelle. Ce sont :

1°) Le vaccin de Meyer et Parkman, dénommé HPV 77, dont il a été question précédemment. Il ne provoque chez le singe Rhésus qu'une maladie inapparente sans virémie et sans caractère contagieux, mais il reste capable de déterminer l'apparition d'anticorps et de protéger le singe contre l'infection à virus sauvage.

Les premiers essais cliniques en ont été effectués par Meyer et Parkman en 1966 dans une institution d'enfants aux Etats Unis d'Amérique. En France, cette souche a été étudiée par Boué et Celers en 1967.

Ce vaccin détermine une séro-conversion satisfaisante, mais, ainsi qu'on l'a vu plus haut, il ne met pas à l'abri des virus latents des singes et semble être la source d'un certain nombre de réactions arthralgiques.

2°) Le vaccin souche RA 27/3 de Plotkin.

C'est en 1964 que Plotkin isole un virus rubéolique sauvage directement sur des cellules fibroblastiques diploïdes humaines WI-38 à partir d'un foetus humain infecté de rubéole.

Les cellules fibroblastiques provenant de

l'explant de rein ont été cultivées quatre fois par trypsinisation ; à la quatrième subculture, le liquide surnageant récolté a été inoculé sur cellules diploïdes humaines W I 38. Tous les passages ultérieurs de la souche ont été effectués sur les mêmes cellules W I 38 jusqu'à l'obtention de la souche RA 27/3. Cette souche est utilisée à l'Institut Mérieux comme lot de semence pour la préparation du vaccin le Rudivax.

Les premiers essais de ce vaccin en France ont été effectués par Monnet, Nicolas et Lang dans des maisons d'enfants des régions lyonnaise et parisienne. Une première étude a porté sur des enfants de 2 à 15 ans vivant en collectivité. Sur les 547 enfants étudiés, 40 % avaient des anticorps avant toute vaccination. Celle-ci entraîna une séro-conversion chez 94 des 95 enfants non immuns inoculés par voie sous-cutanée et chez 41 des 41 enfants inoculés par instillation nasale à la dose de 1 000 à 10 000 DICT 50 ; il n'y eut aucune séro-conversion chez 51 enfants contacts non immuns et non inoculés, ce qui tend à prouver l'absence de transmissibilité naturelle du virus vaccin administré. L'administration du vaccin chez les enfants préalablement immuns n'entraîna pas de variation du taux des anticorps.

Les réactions furent nulles chez lez sujets préalablement immuns cependant inoculés. Elles se bornèrent, chez les 136 non immuns inoculés, à une seule rubéole vaccinale rapidement réversible.

Parallèlement aux essais de vaccin anti-rubéoleux chez des enfants, une autre étude a été effectuée dans des écoles d'infirmières de Lyon chez des sujets âgés de 15 à 25 ans dans l'ensemble. Quelques-uns toutefois étaient âgés de plus de 30 ans. 39 seulement des 848 sujets étudiés étaient dépourvus

d'anticorps. La séro-conversion fut obtenue chez les 28 sujets vaccinés tant par voie intramusculaire aux doses de 1000 à 10 000 DICT 50 que par voie sous-cutanée à la dose de 10 000 DICT 50.

Les réactions furent nettement plus importantes que chez les enfants. Onze des sujets vaccinés ont présenté une rubéole vaccinale rapidement régressive et deux sujets ont présenté quelques arthralgies. Aucune arthrite ne fut observée.

De nombreux travaux réalisés à l'étranger par Plotkin et coll., Dudgeon et coll., Hillary, Furukawa permettent de conclure :

- à l'efficacité de ce vaccin : une séro-conversion a été obtenue dans presque 100 % des cas chez les vaccinés.
- à l'inocuité de la souche RA 27/3 puisque les sujets non protégés et non vaccinés, restés en contact avec les sujets vaccinés, n'ont jamais présenté de séro-conversion.

Les réactions cliniques, pratiquement nulles chez les enfants, se réduisent à une fièvre peu élevée, quelques adénopathies fugaces et parfois quelques arthralgies chez la femme adulte. Jusqu'à maintenant aucune arthrite n'a été signalée avec la souche de Plotkin.

- Vaccin à virus vivant atténué, souche Cendehill

La souche Cendehill a été mise au point en Belgique en 1967 par Peetermanns, Huyglen et Prinzie. Elle a été atténuée par 51 passages sur cellules rénales de lapins domestiqués.

Les premiers essais en France ont été effectués par Lépine et ses collaborateurs en vue de prouver la non-dissémination de ce virus-vaccin parmi les sujets contacts réceptifs. Cent sujets séro-négatifs vaccinés ont été laissé au contact de 93 séro-négatifs témoins de non contamination. Alors que chez les vaccinés le taux de séro-conversion minimal atteint 94 %, tous les sujets contacts restent séro-négatifs.

Politiques de vaccination

Depuis la mise au point du vaccin, diverses tendances sont apparues dans le monde quant à la mise en pratique de cette vaccination.

Les Américains, sensibilisés par l'épidémie de 1964, ont décidé de vacciner dans le plus bref délai possible, le plus grand nombre de sujets possible des deux sexes, sinon tous. Ils ont observé en effet une certaine périodicité dans les épidémies de rubéole, qui semblent réapparaître tous les sept à dix ans, avec, entre les poussées, une endémie assez modeste. Les études statistiques effectuées permettent d'établir une courbe avec des pics très significatifs en 1935, 1942, 1952, 1957 et bien entendu 1964. Dans ces conditions, les Américains ont constaté que si le vaccin était limité uniquement aux femmes d'âge gravidique, avec toutes les précautions voulues, ils ne pourraient modifier la situation qu'au bout d'une période d'au moins 10 à 12 ans. Cela leur a paru beaucoup trop long et ne permettait pas d'éliminer entre autres complications, un assez grand nombre d'avortements thérapeutiques, qu'ils considèrent comme non seulement coûteux, mais surtout traumatisants.

Forts de leur expérience des programmes intensifs à grande échelle, tel que celui qui leur permit d'éradiquer la polyomyélite avec le vaccin buccal, ils ont décidé d'appliquer une politique qui leur permettrait de gagner de vitesse la future épidémie théorique, qui d'après leurs calculs, se situait justement vers l'année 1971. Ils ont donc recommandé la vaccination pour tous les enfants entre un an et la puberté. En deux ans, plus de 28 millions d'enfants ont reçu le vaccin antirubéoleux. Le nombre de cas de rubéole est passé de 40.000 pour l'année 1969-70 à 29.000 pour 1970-71. Non seulement le pic prévu semble donc être évité, mais les progrès sont nets sur l'endémie rubéoleuse elle-même. D'autant plus que selon les services spécialisés, les cas de rubéole sont aujourd'hui enregistrés avec beaucoup plus de soin que par le passé. Dans le détail de la statistique par région, on peut en outre noter que là où le travail de vaccination a été fait sur une fraction très importante de la population, l'incidence de la rubéole a baissé considérablement, tandis que là où moins de personnes ont été vaccinées, il n'y a pas eu de baisse notable. Bref la vaccination généralisée s'est montrée très efficace alors que la vaccination partielle n'a pas modifié la situation.

Par ailleurs, cette même expérience a montré qu'il s'agit d'un des vaccins les plus anodins en ce qui concerne les réactions secondaires. Les arthrites et arthralgies, dont il avait été beaucoup question; ne représentent qu'un à deux pour cent des cas, et de plus elles ne constituent qu'un phénomène passager.

Les Américains espèrent donc réaliser une immunité collective qui s'opposera à la transmission

du virus, et protéger indirectement les jeunes femmes enceintes qui risqueraient d'être réceptives.

Ce programme repose sur une organisation de Santé publique particulièrement efficace, disposant de gros moyens, et sur un consentement et un esprit civique parfait de la part de la population. Les Américains espèrent qu'à la longue, en procédant de la sorte, ils feront complètement disparaître la maladie, un peu comme on a pu faire disparaître la variole dans les pays où ce type de politique de vaccination de masse a été appliqué à l'ensemble de la population.

En Europe, la tendance qui se fait jour est moins ambitieuse. On n'y a jamais vu en effet, dans aucun pays, de ces grandes épidémies qui traversent tout un continent.

Par ailleurs, on craint de ne pouvoir disposer de moyens aussi puissants que les Américains pour pouvoir se lancer efficacement dans pareille campagne de vaccination de masse. Enfin, certains, en particulier les Anglais, considèrent qu'il est un peu imprudent, ou tout au moins prématuré, de se lancer dans une telle campagne de vaccination des jeunes enfants, car on ne dispose pas encore de données très sures sur la durée de l'immunité.

Le Royaume-Uni a donc mis au point son système à partir du principe que les filles de 10 à 14 ans peuvent être vaccinées à l'école, d'autant plus facilement que le service médical scolaire est très bien organisé pour cela en Grande-Bretagne. Les Anglais se sont fondés sur les tests d'immunité qu'ils ont réalisés notamment sur deux groupes, les élèves infirmières de Londres chez qui 38 à 40 % des

effectifs, à 18 ans, n'étaient pas encore immunisés, et des groupes de fillettes (1500 autotal) d'âge scolaire dans différentes régions. La séro-conversions, avec les trois vaccins est de l'ordre de 95 à 100 pour cent, et les résultats ne font apparaître aucun problème de réaction secondaire, notamment aucune arthralgie.

Les résultats ayant été ainsi probants, le Royaume-Uni a adopté pour politique de vacciner les filles de 10 à 14 ans sans dosage préalable d'anticorps. Par ailleurs, il offre aux femmes adultes de les faire vacciner par un médecin qui en fait la demande sous réserve d'un examen sérologique préalable et à condition qu'il leur soit clairement indiqué que la principale contre-indication est la grossesse à n'importe quel stade. Il est probable qu'à bref délai on offrira la possibilité de se faire vacciner aux femmes qui viennent d'accoucher.

Le Royaume-Uni enfin, pour vérifier l'efficacité du vaccin, a intégré dans son système de Santé un programme de surveillance portant essentiellement sur les malformations rubéoleuses, dont le diagnostic clinique est assez facile. A l'heure actuelle, la fréquence de ces malformation en Grande-Bretagne est de 2 % de la totalité des cardiopathies. On compte également suivre l'efficacité du vaccin sur l'indice de fréquence des surdités. Les Britanniques pensent que cette surveillance, associée aux examens sérologiques, leur permettra d'avoir, dans 5 à 10 ans, une idée très exacte de l'efficacité de la vaccination, qui ne pourra sans doute pas avoir d'effet immédiat comme aux Etats-Unis, où l'on s'est attaqué au réservoir même de la maladie.

Le but de cette politique est d'assurer une immunité satisfaisante à chaque génération de jeunes femmes avant qu'elle atteigne l'âge de procréer, âge où une atteinte de rubéole constituerait un danger majeur pour sa descendance. En outre, on utilise au maximum l'immunité naturelle : en effet, 50 à 60 % des enfants de cet âge ont acquis une telle immunité.

L'inconvénient d'un tel programme reste évidemment que l'on ne fait pas disparaître la maladie naturelle. Mais même cet inconvénient est considéré par certains comme un avantage, car cela permet aux enfants de continuer à s'immuniser spontanément dans la nature. Il n'en demeure pas moins cependant que les femmes enceintes restent exposées.

En France, aucune politique officielle n'a encore été décidée sur le plan national, mais il semble que la tendance européenne ait de fortes chances d'être suivie, l'opinion publique étant particulièrement sensibilisée aux dangers de la rubéole congénitale.

D I P H T E R I E

-:-:-:-:-:-

La preuve de l'efficacité et de l'innocuité de la vaccination anti-diphtérique est faite depuis longtemps. Elle rencontre cependant encore des résistances, puisque faute de vaccination suffisante, on peut dire comme Fournier et ses collaborateures en 1966, que la diphtérie tue encore. En effet, malgré des résultats spectaculaires depuis la mise en apllication systématique des programmes de vaccination obligatoire et des vaccinations de rappel, on note encore en France 203 cas de diphtérie en 1966, dont 10 mortels, 146 en 1967 dont 9 mortels, et 75 en 1968. Nous n'avons pas les tout derniers chiffres, mais des cas mortels étaient encore signalés en 1969, notamment à Lille par H. Boissière.

La diphtérie persiste donc en France alors que depuis dix ans elle a totalement disparu dans les pays scandinaves, les Pays-Bas, la Suisse, le Canada et les Etats-Unis d'Amérique. Par contre, certains pays européens comme l'Italie, l'Espagne, le Portugal, la Yougoslavie, et surtout les pays en voie de développement comme les Etats d'Amérique latine et beaucoup de pays d'Afrique et d'Asie, dans lesquels la prophylaxie vaccinale est encore mal organisée, payent encore à la diphtérie un lourd tribut annuel. La morbidité et la mortalité de la maladie se trouvent donc strictement en parallèle avec le développement de la prophylaxie vaccinale du pays ou de la région géographique en cause.

Le premier texte officiel rendant la vaccination obligatoire en France pour tous les enfants est la loi du 25 juon 1938, qui visait essentiellement les enfants de 2 à 3 ans. Les prescriptions légales ont été ensuite modifiées à plusieurs reprises, surtout pour abaisser l'âge de la primo-vaccination, et à l'heure actuelle, cette vaccination est régie par le décret du 12 août 1966 qui en mentionne le caractère obligatoire avant l'âge de 18 mois.

En fait, il est recommandé de procéder à cette vaccination bien plus tôt, vers le 3e mois de la vie. La vaccination obligatoire comprend 3 injections à un mois d'intervalle (généralement associée à la vaccination antitétanique) et une injection de rappel un an après la 3e injection, le certificat définitif ne pouvant être délivré qu'après cette dernière injection.

Enfin, la circulaire n° 71 du Ministère de la Santé publique, datant du 2 décembre 1965, recommande instamment des injections de rappel à l'âge de 6 ans, 11 ans, et 16 ans afin de consolider l'immunité antidiphtérique. Ce calendrier est d'ailleurs rendu virtuellement obligatoire dans de nombreux secteurs de la population. Des dosages d'anticorps effectués chez de jeunes enfants et qui ont fréquemment été trouvés particulièrement bas, ainsi que nous le verrons plus loin, il ressort que ces recommandations de rappel tous les cinq ans sont loin de représenter une simple tracasserie administrative.

Le lieu classique de l'injection est la fosse sous-épineuse, qui peut être remplacée par la face externe de la région deltoïdienne où la piqûre serait à la fois moins douloureuse et moins incommode. Certains même, se réclamant de méthodes américaines, la pratiquent en intra-musculaire dans le fessier où le quadriceps.

Nature du vaccin. Il s'agit d'une anatoxine, préparée selon la méthode mise au point par Ramon il y a une quarantaine d'années. En pratique, le vaccin antidiphtérique est utilisé à l'état isolé exceptionnellement, il est presque toujours associé à d'autres vaccins, l'association augmentant nettement le pouvoir immunisant de l'anatoxine diphtérique et évitant la multiplicité des injections vaccinales. Les vaccins les plus utilisés sont les vaccin doubles DT, DT adsorbé, les vaccins triples DT Coqueluche, DT Polio (moins employé depuis la mise au point et le développement de la vaccination anti-poliomyélitique par voie buccale) ou même le vaccin quadruple DT Coq Polio.

Les réactions à la vaccin ation sont généralement absentes ou tout à fait bénignes. Dans l'immense majorité des cas, il ne se passe rien, ou tout se résume à un léger oedème rouge et sensible au point d'inoculation et à un fébricule aux environs de 38° qui dure à peine 24 heures. Les réactions minimes et de courte durée sont sans aucune influence sur la santé de l'enfant et doivent être tenues pour quantité négligeable quand on les compare à l'extraordinaire bénéfice individuel et collectif de la vaccination antidiphtérique.

Les contre-indications sont celles communes à toute vaccination. Certaines ne sont que temporaires et ne font qu'ajourner la vaccination : les états fébriles, les maladies infectieuses évolutives, les pyodermites ou l'eczéma, la primo-infection tuberculeuse datant de moins de trois mois, Les seules contre-indications vraies sont rares : maladies viscérales graves telles que cancers, leucémies, réticulose maligne, cardiopathies décompensées, néphropathies chroniques, encéphalopathies fébriles et convulsivantes. Par contre on peut vacciner, en prenant des précautions actuellement bien codifiées, les enfants allergiques et les diabétiques bien équilibrés.

La protéinurie isolée n'est pas une contre-indication. Aux Etats-Unis d'Amérique, des études effectuées ne signalent pas d'accidents rénaux significatifs, et l'on estime qu'avec les vaccins actuels hautement purifiés, l'examen d'urines préalable n'est pas indispensable, étant entendu qu'on ne vaccine que des sujets en bonne santé apparente. Il semble d'ailleurs que l'examen d'urines prévaccinal systématique soit l'apanage de la France où de traditionnel il s'est trouvé peu à peu codifié par les réglements.

DIPHTERIE

Année	Nombre de cas	Morbidité	Mortalité
1942	20.000	50	2.200
1943	47.750	120	2.924
1944	40.313	107	?
1945	45.541	112	3.312
1946	23.168	57	1.996
1947	11.911	29,4	875
1948	7.235	17,8	483
1949	5.237	12,6	306
1950	3.950	9,4	155
1951	2.689	6,3	135
1952	2.547	6	115
1953	2.514	5,8	119
1954	2.513	5,8	87
1955	2.155	5	80
1956	1.525	3,5	62
1957	1.074	2,4	40
1958	1.049	2,3	41
1960	913	2	31
1961	726	1,5	22
1962	601	1,3	18
1963	544	1,1	26
1964	317	0,6	5
1965	251	?	10
1966	203	0,4	10
1967	146	0,3	9
1968	75	0,2	

T E T A N O S

-:-:-:-:-:-

Malgré tous les progrès réalisés en matière de traitement du tétanos, ce dernier reste une maladie redoutable. La mortalité demeure immuablement de l'ordre de 50 à 60 % en dépit de tous les efforts déployés pour lutter contre la maladie déclarée, et en fait, seule la prophylaxie constitue une protection réellement valable. Cette prophylaxie implique que non seulement il convient de vacciner tout le monde tôt, mais encore qu'il f aut pratiquer régulièrement des injections de rappel.

Les risques de tétanos restent en effet toujours importants. Ce n'est jamais chez les grands blessés, traumatisés ou accidentés de la route ou du travail qu'on le voit apparaître. Dans ces cas, la prophylaxie est immédiate et le danger toujours conjuré.

Par contre, il peut être souvent le résultat d'une plaie minime, simple égratignure ou piqûre, qui est passée inaperçue, ou pour laquelle on n'a même pas songé à faire appel à un médecin. Ce sont ces micro-traumatismes de la vie professionnelle ou de la vie tout court, écharde de bois, ronce végétale, fil de fer barbelé ou clou qui dépasse dans une planche qui en sont généralement la cause. Mais ces plaies minimes comptent 67 à 77 % dans les statistiques et leur létalité est de 31 à 33 pour cent.

D'autres portes d'entrée sont les plaies chroniques, ulcères de jambes, fistules osseuses, gangrène par artérite, etc... L'incidence en est de 10 à 15 %, mais la létalité élevée : près de 50 pour cent.

Enfin, une troisième catégorie de porte d'entrée est constituée par les muqueuses génitales, le type étant le tétanos post-abortum, heureusement moins fréquent qu'autrefois, mais représentant une incidence de 3 à 8 %, avec une létalité de 20 à 27 %, dont les victimes sont essentiellement des sujets en pleine jeunesse.

On peut certes admettre que la discrétion des portes d'entrée comme l'étendue des réservoirs de virus tellurique facilitent la persistance du tétanos. Mais les risques additionnés ne sauraient subsister si la vaccination antitétanique était généralisée et en supprimant toute receptivité supprimait à elle seule le tétanos. C'est ce que démontre l'étude des statistiques de mortalité téténique établies par groupes d'âge.

Aux termes actuels de la loi, la vaccination est obligatoire pour trois catégories de personnes. Les enfants avant l'âge de 18 mois (loi du 7 septembre 1966) chez qui cette vaccination est en général associée avec la vaccination antidiphtérique, les anatoxines antidiphtériques et antitétaniques pouvant elles-mêmes être administrées avec les vaccins anticoquelucheux et antipoliomyélitiques. Les militaires (loi du 4 août 1936) qui bénéficient de la vaccination antidiphtérique antitétanique à laquelle on associe la vaccination antitypho-paratyphique A et B. Enfin toutes les

personnes appartenant professionnellement à des établissements de soins publics ou privés (article L 10 du Code de la Santé publique).

Dans la première catégorie, l'obligation porte sur les trois premières injections à un mois d'intervalle et l'injection de rappel un an après. Cette obligation fait ensuite malheureusement place à des recommandations formulées en général aux conditionnel, invitant à pratiquer des injections de rappel ultérieures durant la scolarité à 6 ans, à 11 ans et à 16 ans, et chez l'adulte au moins tous les 10 ans, sinon tous les 5 ans, ce qui assurerait, souligne le texte au conditionnel, une protection efficace permanente.

On peut dire qu'en fait, tous les cas de tétanos sont dûs aux failles de ce système insuffisant de vaccination, à laquelle échappent notamment les femmes - et comme on l'a très judicieusement fait remarquer une vaccination ou une revaccination obligatoire des femmes enceintes permettrait en outre d'éliminer le tétanos ombilical du nourrisson, rare mais constammentmortel - les nombreux jeunes gens qui ne sont pas astreints au service militaire, et bien des sujets de 6 à 20 ans qui n'ont pas reçu les injections de rappel recommandées.

Depuis 1960, le nombre de cas de tétanos déclarés ne varie pas très sensiblement, on note une mortalité qui dépasse 50 % des cas déclarés, confirment ainsi la gravité persistante du tétanos.

La mortalité par tétanos est très importante au cours de la première année de la vie et chez les sujets de plus de 60 ans.

EFFICACITE DE LA VACCINATION

De tous les vaccins, le vaccin antitétanique est le plus efficace. Chez la plupart des vaccinés on ne note qu'une minime réaction locale ou générale, tandis que son efficacité est prouvée par l'augmentation du taux des anticorps tétaniques dans le sang des sujets vaccinés et par l'influence de la vaccination anti-tétanique sur la morbidité et la mortalité tétaniques. Les observations faites dans les forces armées pendant la deuxième guerre mondiale ont clairement montré que l'immunisation active est le meilleur moyen de lutter contre le tétanos. Aucun cas de tétanos n'est survenu parmi les blessés américains alors que plus de 80 cas de tétanos furent observés chez les soldats allemands blessés lors de la bataille de Normandie.

Les dosages des antitoxines montrent que l'immunité commence à fléchir après 5 ans. Mais une seule nouvelle injection suffit à renforcer le pouvoir antitoxique, quelle que soit l'ancienneté de la vaccination antitétanique, d'où l'intérêt primordial des injections de rappel.

Par ailleurs, la grande majorité des tétanos actuels survient chez des sujets âgés. Tous les cas déclarés en 1966 dans la région parisienne survinrent chez des adultes âgés de plus de 50 ans.

A l'heure actuelle, ce sont surtout les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 30 ans qui sont le plus exposés.

L'entretien de l'immunité par les diverses injections de rappel est par conséquent de toute première importance, en particulier l'injection de rappel au moins tous les 10 ans chez les adultes, et tous les 5 ans en milieu rural et dans les milieux particulièrement exposés.

Les vaccins

Le vaccin se présente sous forme d'anatoxine (il s'agit, comme pour le vaccin antidiphtérique, de la toxine tétanique inactivée par le formol selon la technique découverte par Ramon) titrant 15 unités d'antigène par millilitre.

On utilise rarement l'anatoxine tétanique isolée, mais on a souvent recours à des vaccins associés. Les anatoxines sont ou bien adsorbées sur oxyde d'alumine ou non adsorbées comme le vaccib DT de l'Institut Pasteur ou DT Vax de Mérieux, ou non purifiées mais concentrées comme le vaccin DT de l'Institut Pasteur.

Il existe un grand nombre d'associations vaccinales, triple et quadruples, déjà mentionnées à propos de la vaccination antidiphtérique.

Les contre-indications sont celles qui sont communes à toutes les vaccinations, et l'on peut faire à leur sujet les mêmes remarques qui ont été présentées à propos de la vaccination contre la diphtérie.

Prévention du tétanos

En présence d'une blessure, l'attitude dépend des vaccinations antérieures.

Chez un blessé non vacciné ou incorrectemen vacciné, il faut pratiquer une séro-anatoxiprévention, c'est-à-dire qu'il faut associer l'injection de sérum antitétanique préventif à la première injection d'anatoxine, et compléter la vaccination ultérieurement.

Chez un sujet vacciné, plusieurs cas peuvent se présenter :

- Si le sujet est blessé moins de deux ans après la vaccination complète avec injection de rappel, il peut être considéré comme protégé contre le tétanos. Dans ce cas, on peut s'abstenir.

- Si la blessure survient entre deux et dix ans après une vaccination correcte, un rappel d'anatoxine suffit, sauf en cas d'hémorragie abondante ou de délabrements musculaires importants qui justifient une séro-prévention associée.

- Si la vaccination remonte à plus de dix ans, le sujet peut être considéré comme non protégé et une séro-anatoxiprévention est nécessaire.

Il existe à l'heure actuelle deux sérums antitétaniques :

1°) - Le sérum antitétanique d'origine équine.

2°) - La Tétaglobuline, sérum antitétanique d'origine humaine, obtenu par plasmaphérèse chez des sujets hyper-immunisés.

Le sérum antitétanique purifié d'origine équine est présenté en ampoule seringue de 2 ml titré à 1.500 U.I. L'administration du produit se fait par la voie sous-cutanée. Il est indispensable de pratiquer l'injection par la méthode de Besredka, surtout chez les sujets allergiques et chez les sujets ayant reçu antérieurement du sérum équin.

L'innocuité des sérums purifiés actuels n'est pas entièrement satisfaisante, puisque les auteurs anglais notent 17 % de réactions locales retardées, et dans 8 % des cas des réactions générales retardées chez des sujets recevant pour la première fois du sérum antitétanique. Un certain nombre de morts, 16 en 10 ans, sont imputables à ce sérum.

Dans ces conditions, le sérum antitétanique homologue d'origine humaine présente un intérêt considérable. Il est en effet remarquablement bien toléré, comme toutes les gamma-globulines préparées avec des techniques rigoureuses.

La Tétaglobuline se présente sous forme de seringue auto-injectable contenant 2 ml environ de produit, soit 250 U.I. d'antitoxine tétanique.

Une ampoule seringue de 250 U.I. représente la dose classique pour la séro prévention antitétanique homologue des adultes. Cette dose peut être doublée en cas de plaie anfractueuse ou très infectée. Pour les enfants, on donne 4 U.I. par kilo de poids.

En cas de tétanos déclaré, il est recommandé de donner au malade 3.000 à 6.000 U.I. d'antitoxine tétanique, en une ou plusieurs inoculations.

TETANOS

Année	Nombre de cas	Morbidité	Mortalité
1940	1000	?	?
....			
1947	413	1	?
1948	452	1,1	?
1949	472	1,1	?
1950	425	1	695
1951	407	0,9	650
1952	411	0,9	570
1952	449	1	564
1954	419	0,9	534
1955	431	1	449
1956	443	1	443
1957	388	0,8	476
1958	379	0,8	373
1959	499	1,1	426
1960	463	1	307
1961	422	0,9	337
1962	498	1	316
1963	475	1	380
1964	523	1	258
1965	403	?	245
1966	504	0,9	?
1967	444	0,8	234
1968	364	0,7	221

V A C C I N T R I P L E DT RUBEOLE

M E T H O D E S D' E T U D E

-:-:-:-:-:-:-

Le vaccin triple utilisé est un mélange extemporané réalisé en rehydratant le vaccin lyophilisé contre la rubéole (Rudivax) à l'aide du vaccin de rappel contre la diphtérie et le tétanos présenté sous forme liquide en seringue auto-injectable de 1 ml.

Vaccin de rappel antidiphtérique-antitétanique.

Il s'agit d'un mélange de deux anatoxines de Ramon non adsorbées destinées à la vaccination de rappel dans lequel on a maintenu une dose classique (équivalent à 30 Uf)vaccinate d'anatoxine purifiée. Par contre, le vaccin antidiphtérique est à faible dose (3 Uf), le dixième de la dose vacciante normale habituelle (30 Uf), conformément aux publications de Mande et Levy-Marchal d'une part, et de Joubert et ses collaborateurs d'autre part.

En effet, si la vaccination antitétanique et ses rappels ultérieurs sont parfaitement bien supportés tout au long de l'existence, il n'en est pas de même pour l'anatoxine diphtérique même purifiée. Ce dernier vaccin, généralement très bien toléré dans les toutes premières années de la vie, donne lieu à l'occasion des injections de rappel à d'assez fréquentes réactions locales. Ces réactions peuvent être évitées en ayant recours à une posologie d'anatoxine diphtérique très abaissée.

Vaccin contre la rubéole.

C'est le vaccin à virus vivant atténué, souche RA 27/3 de Plotkin, le seul actuellement commercialisé en France. Il est présenté en ampoule unidose renfermant, sous forme lyophilisée, une dose vacciante correspondant au moins à 1000 DICT 50. La rehydratation par le vaccin DT est instantanée et le mélange est aussitôt inoculé par voie sous-cutanée dans la région deltoïdienne.

Choix des sujets

Cette vaccination a été effectuée dans deux Institutions de Soissons et de Laon, dans le département de l'Aisne. Elle a porté sur 43 enfants. Cinq enfants étaient âgés de moins de 10 ans. Un seul sujet était âgé de 19 ans. Tous les autres étaient âgés de 10 à 16 ans. On comptait 13 filles et 30 garçons.

Tous ces enfants ont déja un rappel anti-tétanique-antidiphtérique vers l'âge de 2 ans et un autre rappel vers l'âge de 6-7ans.

Mode de vaccination

Après avoir rehydraté le vaccin lyophilisé contre la rubéole avec les anatoxines diphtériques et tétaniques, on injectait aussitôt le mélange, par voie sous-cutanée, dans la région deltoïdienne.

Deux prélèvements de sang ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude. L'un avant l'injection de rappel, l'autre six semaines après la vaccination. La quantité de sang recueilli est de l'ordre de 10 ml. Les tubes de sang ainsi prélevés sont immédiatement mis dans une glacière

portative puis centrifugée au laboratoire et répartis pour les différents dosages.

Méthode de dosage des anticorps

Le dosage de l'antitoxine diphtérique circulante se fait par la technique de Rohmer qui consiste à neutraliser une dose fixe de toxine diphtérique étalonnée à l'aide de diverses dilutions de sérum sous test et par comparaison avec un sérum de référence. La lecture de la neutralisation a lieu après inoculation des mélanges : toxines + sérums dilués par voie intradermique au cobaye.

L'antitoxine tétanique circulante est titrée par la classique méthode d'Erlich, mais sur souris. On détermine l'activité antitétanique d'un sérum sous test en comparant la dose nécessaire pour protéger les souris contre l'action mortelle d'une dose d'épreuve donnée de toxine tétanique, par rapport à celle d'une préparation étalon de sérum antitétanique nécessaire pour obtenir la même protection.

Les anticorps contre la rubéole sont appréciés par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination des hématies de poussins. Le sérum à tester est dilué au 1/10e après avoir été débarassé des inhibiteurs non spécifiques et des hémagglutinines spontanées par des traitements appropriés. Cette première dilution est à nouveau diluée de 2 en 2 lors du titrage. Ces différentes dilutions de sérum sont mises en présence de l'antigène hémagglutinant (virus rubéolique) puis le mélange sérum + antigène reçoit une suspension d'hématies de poussin d'un jour. Le titre de sérum est donné par la dilution la plus poussée qui inhibe encore l'hémagglutination.

R E S U L T A T S

-:-:-:-:-:-:-

Etude des réactions cliniques au vaccin

Aucune réaction clinique n'a été observée à la suite de la vaccination. Dans aucun cas, il n'a été noté d'adénopathies, de manifestations arthralgiques ou de manifestations fébriles dans les 6 semaines qui ont suivi l'administration du vaccin.

Etude de l'immunité

- Immunité contre la diphtérie

Le titrage des anticorps antidiphtériques avant l'injection du vaccin triple a démontré que 15 enfants, soit 36 %, possédaient un titre inférieur à 0,02 et n'étaient pas protégés contre la diphtérie.

Six semaines après la revaccination, 16 % des enfants n'ont pas répondu à l'injection de rappel et gardaient un titre $<$ 0,02 U.I. ml de sérum. Tous les autres enfants ont acquis un taux très élevé d'anticorps, dans la majorité des cas supérieur à 1 U I ml de sérum atteignant parfois un titre supérieur à 10 U I ml (tableau IV)

- Immunité contre le tétanos

Nous avons considéré comme non protégés contre le tétanos les enfants dont le titre d'anticorps est inférieur à 0,01 avant l'injection du vaccin triple. Dans la quasi totalité des cas,

l'immunité contre le tétanos est restée bonne. Les 42 enfants étudiés avant l'injection de rappel possédaient un titre supérieur à 0,01. Un mois après l'injection du vaccin triple, le taux des anticorps contre le tétanos monte considérablement, puisqu'il dépasse parfois 10 à 20 Unités lorsqu'on explore le titrage assez loin (tableau V).

- Immunité contre la rubéole

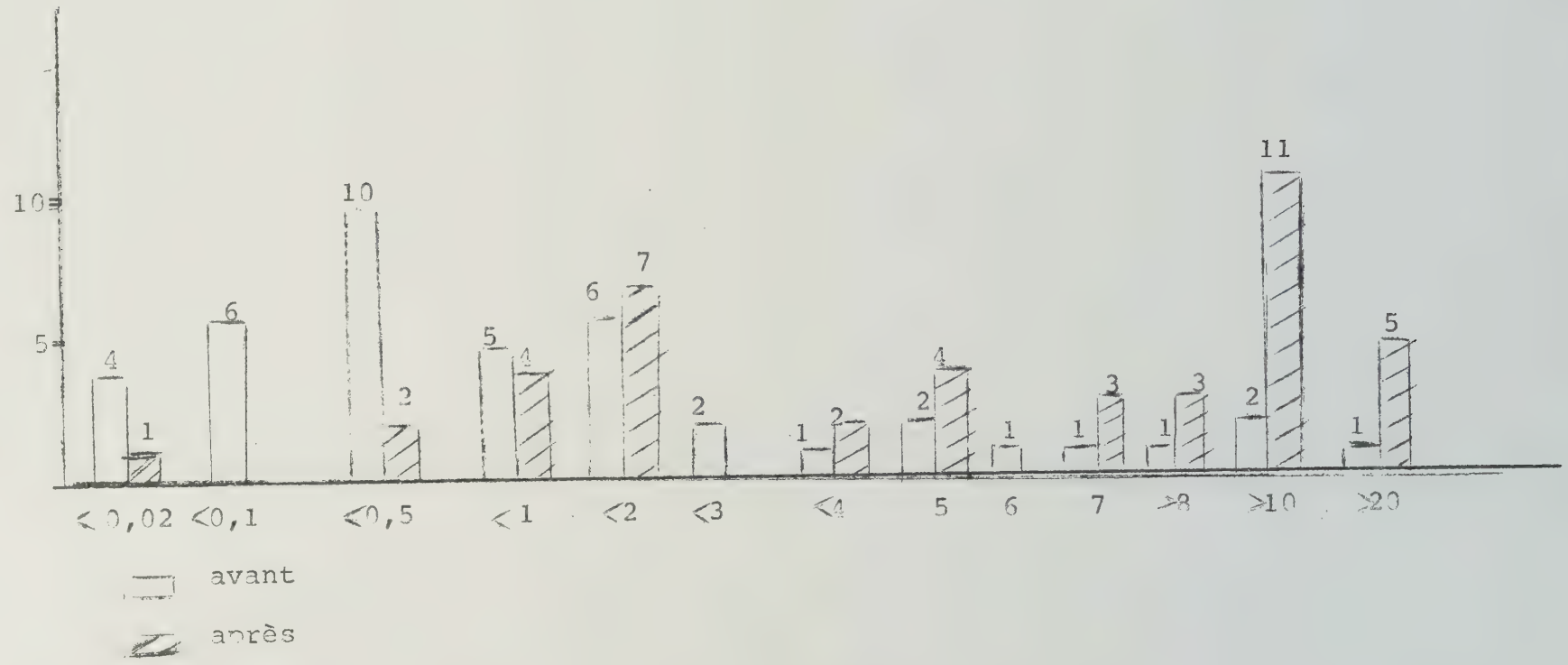
Six enfants sur les 43 étudiés, soit 14 %, étaient dépourvus d'anticorps avant l'injection du vaccin triple. Ces enfants ont tous acquis des anticorps six semaines après la vaccination (tableau VI). La moyenne géométrique de la valeur des titres est de 214.

Un effet de rappel a été obtenu chez 14 enfants possédant des anticorps pré-vaccinaux, soit dans 39 % des cas. La moyenne géométrique de la valeur des titres est passée chez ces sujets de 192 à 319 (tableau VII).

Titre des anticorps		Nombre d'enfants	
		1 Prélèvement avant vaccination	2° Prélèvement 6 semaines après vaccination
0,02		15	7
0,02	0,1	9	3
0,1	0,5	7	8
0,5	1	7	4
1	2	2	5
3	5	2	7
5	12	0	8
Total		42	42

Tableau IV - Titrage des anticorps antidiphtériques avant et 6 semaines après l'injection du vaccin triple.

Tableau V : Titrage des anticorps antitétanique avant et après l'injection du vaccin triple



Vaccin triple : Diphtérie - Tétanos - Rubéole

N° de prélèvement	Sexe	Age (années)	Résultats	
			avant vaccinat. 7.1.71	après vaccinat. 10.2.71
4 L	F	8 1/2	0	960
9 L	G	7	0	320
10 L	G	10 1/2	0	320
12 L	F	10	0	160
13 L	F	7	0	120
39 L	G	13 1/2	0	120

La moyenne géométrique de la valeur des titres est de 214.

Tableau VI - Séro-conversion chez 6 enfants six semaines après injection du vaccin triple.

Vaccin triple : Diphtérie - Tétanos - Rubéole

N° de prélèvement	Sexe	Age (années)	Résultats	
			avant vaccinat. 7.1.71	après vaccinat. 18.2.71
1 L	F	15	640	1280
3 L	F	19 1/2	160	240
7 L	G	8	480	640
11 L	F	11 1/2	80	160
14 L	G	13 1/2	120	320
15 L	F	12 1/2	120	160
16 L	F	10	80	120
19 L	G	12	320	480
24 L	G	10	240	320
27 L	G	13 1/2	320	640
29 L	G	15 1/2	80	120
30 L	G	13 1/2	480	640
38 L	G	14 1/2	160	320
43 L	G	15 1/2	160	240

La moyenne géométrique de la valeur des titres est de :

102 319

Tableau VII - Effet de rappel obtenu chez 14 enfants.

D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-

L'association vaccinale antidiphtérique - antitétanique - antirubéoleuse que nous préconisons a été motivée par la tendance qui se dessine actuellement dans les pays européens et notamment en France pour recommander la vaccination contre la rubéole chez les filles à l'âge prépubertaire, sans sérologie préalable.

Notre étude est fondée sur l'observation clinique et sérologique de 43 enfants vaccinés lors de l'injection de rappel antidiphtérique - antitétanique recommandée à l'âge de 11 ans (circulaire ministérielle n° 71 du 2.12.1965) par un vaccin triple associant le vaccin antidiphtérique - antitétanique au vaccin contre la rubéole.

Aucune réaction clinique n'a été notée à la suite de cette vaccination. Dans aucun cas on n'a observé des adénopathies, des manifestations arthralgiques ou des manifestations fébriles dans les 6 semaines qui ont suivi l'administration du vaccin triple. Aucune réaction de sensibilisation ou de type conflit antigène-anticorps n'a été signalée.

L'étude sérologique nous a révélé qu'il était possible d'associer ces 3 vaccins sans diminuer leur valeur immunisante.

L'étude des anticorps contre la rubéole, avant toute vaccination, a révélé que 6 enfants, soit 14 %, étaient dépourvus d'anticorps. La réponse sérologique post-vaccinale, recherchée 6 semaines après la vaccination, a été très satisfaisante. Tous ces enfants ont présenté une séro-conversion et l'étude de la moyenne géométrique des titres en anticorps inhibant l'hémagglutination a montré un titre très satisfaisant de 214.

Monnet et coll., au cours de leur étude du vaccin Plotkin contre la rubéole, ont trouvé des taux comparables. Dans un groupe de 28 jeunes femmes séro-négatives avant vaccination, les moyennes géométriques des valeurs des titres IHA après vaccination variaient entre 104 et 303. Zourbas et coll. trouvent dans leur étude avec la souche Cendehill une moyenne de 185, inférieure à celle que nous avons obtenue avec le vaccin triple associé.

Un effet de rappel chez les sujets possédant des anticorps prévaccinaux a été observé chez 14 enfants, soit dans 39 % des cas. Une élévation des anticorps égale ou supérieure à 2 dilutions a été souvent notée. Strobel dans sa thèse, rapporte un effet de rappel avec le Rudivax chez 15 sujets ayant un taux d'anticorps faible avant la vaccination. Après vaccination, la moyenne géométrique du taux des anticorps passe de 1/30 à 1/90. La différence des moyennes arithmétiques est statistiquement valable.

Zourbas et coll. signalent un effet de rappel avec le Cendehill utilisé seul dans 34 à 49 % des cas, selon les groupes de vaccinés. Ces auteurs font remarquer que l'élévation des anticorps est d'autant plus fréquente que le titre en anticorps prévaccinaux IHA est plus faible.

Dans notre étude, un effet de rappel a été obtenu même chez les sujets possédant un titre élevé d'anticorps.

En ce qui concerne le tétanos, s'il atteint donc principalement les adultes, il n'épargne cependant pas les enfants. Cette étude le confirme et démontre, une fois de plus, la valeur des injections de rappel. Tous les enfants étudiés ont présenté une élévation importante du taux des anticorps contre le tétanos, atteignant chez certains d'entre eux des valeurs supérieures à 20 U.I.

En ce qui concerne la diphtérie, on a vu qu'elle demeure en France un danger qu'il ne faut pas négliger ; c'est pourquoi il importe de re-vacciner les enfants, qui perdent l'immunité acquise par une vaccination antérieure.

Le dosage des anticorps antidiphtériques nous a révélé que 36 % des enfants n'étaient pas protégés avant l'injection du vaccin triple. Chez les autres, l'immunité acquise était encore présente mais basse.

L'injection du vaccin triple a provoqué une forte élévation taux des anticorps, atteignant da,s certains cas un titre compris entre 5 et 12 U.I. Sept enfants n'ont cependant pas répondu à l'injection de rappel par une élévation appréciable de leur taux d'antitoxine.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-

Quarante trois enfants ont été vaccinés par un vaccin triple associant le vaccin antidiphtérique à dose réduite et le vaccin antitétanique au vaccin vivant atténué contre la rubéole, souche RA 27/3 de Plotkin, cultivé sur cellules diploïdes.

Cette association nous semble particulièrement indiquée au moment des rappels antidiphtériques-antitétaniques recommandés à l'âge de 11-12 ans.

Ce vaccin triple renforce l'immunité acquise par le vaccin antidiphtérique-antitétanique, lors des vaccinations antérieures, et confère aux enfants une protection contre la rubéole afin de prévenir les embryopathies rubéoliques.

L'observation clinique de ces enfants nous a permis de mettre en évidence l'innocuité d'une telle association et l'étude sérologique nous a révélé qu'il était possible d'associer ces différents vaccins sans diminuer leur valeur immunisante.

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-

AJJAN N. et TRIAU R.
vaccination contre la rubéole
Le Pédiatre, déc 1970, N° 23

BETTMAN J.W.
The prophylaxis of tetanus
American Journal of Ophtalmology , Chicago, 1963, 56, pp. 806-808.

BLANCHER G., TURPIN J.C. et LAUTURE N.
Réglementation des vaccinations obligatoires en France France et pour les voyages internationaux.
Suppl. Rev. du Praticien 1968, 18, 1.

BOISSIERE H.
Une prophylaxie efficace : la vaccination antidiphtérique
Concours médical, Paris, 1969, 91, pp. 659-668

BOUE A. et CELERS J.
Vaccination contre la rubéole. Essais cliniques avec la souche de virus atténué HPV 77
La Presse médicale, 76, p. 299, 10 février 1968, N° 7.

BOUE A., NICOLAS A. et LANG R.
La technique d'inhibition de l'hémagglutination du virus de la rubéole - applications pratiques.
Ann. Inst. Pasteur, 1968, 114, 317.

BOUE A.
Vaccinations contre la rubéole.
Gazette méd. de France, 76, 6103 (1969)

BOUE A.
Colloque franco-anglais sur la vaccination contre la rubéole
18 mars 1971; Centre Int. de l'Enfance, Paris

CARTER W.S. et HOLDER T.M.
Tetanus prophylaxis un children
Clinical Pediatrics, Philadelphia 1963 - 2, pp. 657-660.

CHASSAGNE P. et GAIGNOUX Y.
Morbidité et mortalité par tétanos en France au cours des années 1959 à 1962.
Bull. de l'Inst. Nat. d'Hygiène 1964, 19, N° 3; 489-510.

CHASSAGNE P. et DEVAUX J.P.
Statistiques vaccinales pour l'année 1963 (Vaccins D.T. et D.T. associé)
Bulletin de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, 1965 - 20, pp. 397-405.

CHASSAGNE P. et DEVAUX J.P.
Statistiques vaccinales pour l'année 1962 (Vaccins D.T. et D.T.T.A.B.)
Bulletin de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris, 1964, 19, pp. 849-857.

CHIN J. et coll.
Avoidance of rubella immunization of women during or shortly before prgnancy
J. Amer. Med. Assoc., 1971, vol. 215, p.632.

DEBRE R. et BOUE A.
Sur la prévention de la rubéole
Bull. Acad. Nat. Med., 1968, 152, 341.

DUDGEON J.A.
Rubella vaccines
British Medical Bulletin, May 1960, vol.25,N° 2.

DZAVROVA I.K., TEMRJUK E.E. et KIREEV I.E.
Dynamics of diphteria immunity in children and adolescents.
Zurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii, Moskva, 1965, 42, pp. 55-60.

C. ESCOFFIER-LAMBIOTTE
Malformations congénitales et responsabilité collective.
Le Monde 12 nov 1970, p. 18.

FROLOVA M.A., FROLOV V.A. et SELEZNEVA V.P.
The effect of various doses of diphteria toxoid on the body immunogenic reactivity
Zurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii, Moskva, 1964,41, pp. 8-13.

GILLES F.M.
La vaccination contre la rubéole
Thèse, Lyon, 1970

GREGG N.M.
Congenital cataract following German measles in mother.
Trans. Ophtalmic Society Austr. 3, 35 (1941)

HENRY M. et SOHIER R.
Enquête immunologique sur la rubéole. Recherche des anticorps neutralisants sur 201 sérums de sujets de sexe féminin.
Revue d'hygiène et de médecine sociale, 1967,15, 255.

HORING, F.O.
Autrefois et aujourd'hui : le tétanos
Münch. Med. Wschr. 1954, 96, N°47, 1375-1377.

JOUBERT L., FAUCHET S., PICARD F., TRIAU R.
Opportunité des rappels d'antoxine diphtérique non adsorbés à doses réduites.
Rev. d'immunologie, Paris, 1968, 32, 245.

LAFAIX C.
Vaccination contre la rubéole
Revue du Praticien, 1968, 18, 995.

LAMY M. et SEROR M.
La rubéole de la femme enceinte.
Arch. Des. Virusforschung, 1965, 16, 1.

LARSON E.
Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy
New Engl. Journ. Med., 1971, 284, 870.

LEPINE P., ZOURBAS J., MAURIN J. et ESMIEU F.
Première étude française de vaccination contre la rubéole avec la souche Cendehill
Bull. Acad. Nat. Med. 1969, 153, 248.

LUCAS A.O. et WILLIS A.J.P.
Prevention of tetanus
British Medical Journal, London, 1965, 2, pp. 1333 - 1336

MANDE R.
Emission télévisée du 16 novembre 1967.
Presse médicale, supplément hebdomadaire, N° 51 du 2 décembre 1967.

MANDE R.
Vaccination contre la rubéole
Pédiatrie 1970, 25, 227.

MANDE R. et LEVY-MARCHAL C.
Sur les injections de rappel d'anatoxine à doses faibles
Annales de Pédiatrie 1967, 1, 51

MARQUEZY R.A.
Vaccination antidiphtérique
Presse médicale, Paris, 1967, 75, pp. 1037-1038.

MEYER H.M., PARKMAN P.D. et PANOS T.C.
Attenuated rubella virus. Production of an experimental live-virus vaccine and clinical trial.
New Engl. J. Med., 1966, 275, 575.

MEYER H.M., PARKMAN P.D., HOBBINS T.E., ENNIS F.A.
Clinical studies with experimental live rubella virus vaccine (strainHPV 77). Evaluation of vaccine induced immunity.
Amer. J. Dis. Child. 1968, 115, 648.

MONNET P., NICOLAS A., LANG R.
Vaccination antirubéoleuse, souche PLOTKIN
Lyon médical 1970, 223, 165

NICOLAS A.
La technique d'inhibition de l'hémagglutination
Lyon médical 1967, 27, 17

PEETERMANS J. et HUYGELEN C.
Attenuation of rubella virus by serial passages in primary rabbit kidney cell cultures.
Archiv..für die Gesamt. Virusforsch. 1967, 21,133.

PLOTKIN, S.A., FARQUHAR J., KATZ M. et INGALLS T.H.
A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts evidence for reduced nasopharyngeal excretion
Amer. J. Epidem. 1967, 86, 468.

PLOTKIN S.A., CORNFELD D. and INGALLS T.H.
Studies of immunization with living rubella virus. Trials in children with a strain cultured from an aborte fetus.
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 381.

PRINZIE A., HUYGELEN C., GOLD J. et McKEE K.
Clinical studies with an experimental live attenuated rubella virus vaccine (Cendehill strain)
Int. Symp. on Rubella Vaccines, Londres; 1968, 315.

RAMON G. et ZOELLER Ch.
L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis à vis du tétanos
Ann. de l'Institut Pasteur 1927, 41, 303

RAPIN M. et NOUAILHAT F.
La vaccination antitétanique
Presse médicale, Paris, 1967, 75, pp. 839-840

RAPIN M. et NOUAILHAT F.
Aspects actuels du tétanos en France
Presse médicale, 1967, 75, n0 52, 2675-2678

RIBBLE J.C.
Rubella
Harrison's Principle of Internal Medecine
Sixth Edition, 1920, pp. 987-989.

STROBEL, R.
La rubéole, problème de santé publique, à propos de 479 vaccinations par le vaccin souche Plotkin RA 27/2 WI 38
Thèse Toulouse 1971, 178.

TRON P.
La rubéole concénitale
Arch. Franç. Pédiatrie 24, 351 (1967)

ZOURBAS J. et ESMIEU F.
Bilan de 1064 vaccinations contre la rubéole avec la souche atténuée Cendehill. Conditions d'applications - perspectives d'avenir.
La Femme et l'Enfant 1970, IV, 5

Rubéole (numéro international consacré à la)
Revue de Médecine 1971, N° 22.

Le tétanos en France
Informations-Actualités Ministère Santé Publique, Août 1963, N° 16, 8-11.

Vaccinations préventives. Calendriers, lois, réglements.
La Revue du Praticien 1968, N° 18 et supplément 1er mars.

Proceedings of the 23rd Symposium on Microbiological Standardization. Rubella Vaccines. London, November 1968.
Karger, Basel, 1969.

Symposium sur la vaccination contre la rubéole.
Centre international de l'enfance, 18 juin 1971
C.R. à paraître dans les Annales de Pédiatrie

Table ronde sur le tétanos. Strasbourg 29-30 mai 1969.